COMPLÉMENT
DE L'EXPOSÉ
DES TRAVAUX
SCIENTIFIQUES
(1894-1902)

DE

M. Édouard RETTERER
CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PARIS
IMPRIMERIE E. CAPIOMONT ET Cie
57, RUE DE SEINE, 57
—
1902

SECTION IV

A. — NOTE EMBRYOLOGIQUE

81. — **Durée de la gestation dans les cochons d'Inde** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1900, p. 55).

Depuis Buffon, nombre d'auteurs répètent que les cochons d'Inde ne portent que 4 à 5 semaines, comme le lièvre et le lapin. Pour savoir ce qu'il en est, j'ai fait des expériences précises. Dès qu'une femelle mit bas, elle fut mise à part, avec un mâle, pendant *un* ou *deux* jours ; au bout de ce temps, le mâle fut enlevé et la femelle, isolée, fut enfermée seule dans une cage. Ensuite on la sacrifiait à une date déterminée. Les embryons furent mesurés à l'état frais et l'état de développement de leurs organes fut soumis à un examen soigné.

Le tube digestif et la peau, par exemple, se trouvent sur un embryon de cobaye de 30 à 40 jours dans un stade de développement analogue à celui d'un embryon humain de quatre mois. Un tel embryon n'est par conséquent pas viable.

Ainsi l'examen des organes de l'embryon confirme le résultat fourni par l'observation de la mère : la *durée de la gestation est de 60 à 66 jours dans les cochons d'Inde.*

B. — DÉVELOPPEMENT, HISTOGENÈSE, STRUCTURE ET ÉVOLUTION DES ORGANES CONJONCTIFS

Pour les classiques, les organes conjonctifs débutent sous la forme d'un tissu embryonnaire ou indifférent. Les cellules embryonnaires sont arrondies ou étoilées (mésenchymateuses) et, dans leur intervalle, apparaît une substance muqueuse dont l'évolution se fait dans deux sens différents : 1° quand la substance muqueuse se fluidifie et disparaît, il en résulte la formation de cavités (séreuses ou articulaires) qui ont la signification d'espaces intercellulaires ; 2° quand la substance muqueuse prend de la consistance, elle se convertit en une substance fondamentale dans laquelle se différencieraient soit des fibrilles conjonctives ou élastiques, soit de la substance cartilagineuse ou osseuse.

En étudiant méthodiquement l'évolution et la structure des organes conjonctifs, je suis arrivé à des résultats qui diffèrent considérablement des doctrines classiques.

I. — Cavités closes séreuses et articulaires.

1. *Bourses séreuses et cavités péritendineuses.*

82. — **Sur le développement des cavités closes tendineuses et des bourses muqueuses** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 70).

83. — **Développement des tissus conjonctifs muqueux et réticulé** (*Ibid.*, 11 janvier 1896, p. 47).

84. — **Sur le développement morphologique et histologique des bourses muqueuses et des cavités péritendineuses** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1896, p. 256, avec 5 figures dans le texte et 1 planche),

Dans ces publications, j'expose le résultat de mes recherches: 1° sur le développement morphologique des *bourses muqueuses* et des *cavités péritendineuses ;* 2° sur les phénomènes histologiques qui président à l'établissement de ces cavités.

J'ai choisi, comme objet d'études, les *pattes abdominales* du lapin : il est facile de se procurer des embryons *frais* à tous les stades de

développement ; de plus, le tendon d'Achille présente à son extrémité distale une double bourse séreuse, l'une, *achilléo-plantaire*, située entre le tendon d'Achille et le plantaire grêle, et l'autre, *achilléo-calcanéenne*, siégeant entre le tendon d'Achille et le calcanéum.

Sur les jeunes embryons, la surface du tendon n'est pas libre ; elle est continue avec du tissu conjonctif lâche qui la relie au tissu environnant. Ce fait s'observe sur le tendon d'Achille, sur celui du plantaire grêle et les divers tendons fléchisseurs. Avec l'âge, le tissu conjonctif lâche qui entoure *immédiatement* le tissu dense du tendon devient clair, prend un aspect muqueux ; puis on y voit apparaître des espaces vides qui continuent à être cloisonnés quelques temps encore par des trabécules protoplasmiques anastomosées. Aux points nodaux de ce réticulum protoplasmique persiste un noyau. Plus tard, les filaments du réticulum protoplasmique disparaissent également; les restes cellulaires deviennent libres pour s'atrophier finalement. Les *bourses séreuses* et les *cavités péritendineuses sont donc des formations secondaires ; elles succèdent à un tissu plein ; elles résultent d'une évolution spéciale du tissu conjonctif, qui, à l'origine, soudait les tendons aux parties périphériques.*

Pour m'éclairer sur cette *évolution spéciale* du tissu conjonctif, j'ai dû remonter au premier développement et à la structure du tissu mésodermique des membres. Dans des membres naissants, la forme primordiale du tissu mésodermique est représentée par des cellules dont le protoplasma, homogène et transparent, se teint énergiquement par l'hématoxyline ou la thionine.

Par rapport aux noyaux, le protoplasma est fort peu abondant. De plus, il est impossible de distinguer de limites entre le protoplasma situé entre deux noyaux voisins. La *forme primordiale* du tissu conjonctif est ainsi constituée par *une masse de protoplasma commun et à nombreux noyaux.* L'examen des divisions cellulaires, très nombreuses dans ce tissu, apporte une nouvelle preuve à l'appui de cette conclusion : au moment de la division mitosique, les modifications structurales (zone claire périnueléaire) s'étendent jusqu'au milieu de l'intervalle compris entre le noyau qui est en division et les noyaux voisins qui ne le sont point.

Ces faits sont en contradiction avec la théorie classique qui veut que le tissu conjonctif doit son origine à des cellules *libres* (*embryonnaires*, *lymphatiques*, *indifférentes* ou *mésenchymateuses*). La forme primordiale du tissu conjonctif n'est nullement représentée par des cellules simplement juxtaposées ou réunies par une substance muqueuse ou intercellulaire. C'est, au contraire, un protoplasma commun qui réunit les noyaux. L'évolution ultérieure fournit des nouvelles preuves en faveur de cette manière de voir.

A mesure que le protoplasma internucléaire s'accroît, il se différencie : 1° en une zone périnucléaire, très colorable par l'hématoxyline et des prolongements semblables qui s'anastomosent entre eux, et 2° en un protoplasma transparent et peu colorable.

Si l'on désigne sous le nom de *chromophiles* les portions protoplasmiques qui ont de l'élection pour l'hématoxyline et la thionine et sous celui d'*hyaloplasma* le protoplasma peu colorable qui est compris dans les mailles chromophiles, on peut caractériser le *deuxième* stade du tissu conjonctif en disant qu'il est formé par un complexus cellulaire à *réticulum chromophile et à mailles pleines d'hyaloplasma*.

Sur les embryons de lapin longs de 2 jusqu'à 3 centimètres, le tissu qui occupe la place des futures cavités séreuses du tendon d'Achille et des tendons fléchisseurs des doigts est déjà constitué par du tissu conjonctif à réticulum chromophile et à mailles pleines d'hyaloplasma.

Dans ce tissu plein surviennent peu à peu des modifications structurales qui portent d'abord sur l'hyaloplasma. Celui-ci augmente de volume et se transforme en une substance à apparence muqueuse (*gélatine de Wharton*), qui devient de plus en plus fluide. Par places, elle se résorbe et des vides ou vacuoles apparaissent dans le tissu réticulé. Les espaces vides ou lacunes s'étendent rapidement, et, au tissu réticulé plein succède ainsi un tissu réticulé *dont les mailles vides* continuent à être traversées par les fils chromophiles : c'est le troisième stade d'évolution du tissu conjonctif ou *tissu réticulé à mailles vides*. Retenons, en passant, que les lacunes ainsi développées sont des *lacunes intracellulaires*.

Enfin, le réticulum chromophile lui-même s'atrophie ; le noyau et les portions périnucléaires du protoplasma deviennent libres sous la forme de *globules blancs*. De cette façon disparaît tout un territoire de tissu conjonctif auquel succède ainsi une *bourse séreuse* ou une *cavité péritendineuse*.

Cette fonte protoplasmique s'étend jusque sur la portion interne ou libre des cellules superficielles de la bourse séreuse ou de la gaine fibreuse du tendon. La cavité reste, par suite, limitée par la zone périnucléaire de ces cellules nucléées qui, du côté adhérent, conservent la structure et les connexions des cellules conjonctives ordinaires. Ces cellules superficielles, après avoir ainsi perdu, par fonte, une portion du corps cellulaire deviennent les *cellules endothéliales* ou de *revêtement* de ces cavités.

Velpeau a bien vu, dès 1843 que, dans le principe, les os, les tendons et leur étui fibreux ne font qu'un seul et même corps ; mais, ignorant l'évolution des tissus, il rapporta la formation des cavités séreuses et des cavités closes tendineuses à l'action des contractions musculaires. A l'époque où ces cavités se développent chez l'embryon, les muscles ne sont pas encore capables de se contracter, et, si des contractions se produisaient, elles ne seront certes pas assez énergiques pour que les frottements de leurs tendons puissent creuser des cavités. Ces cavités sont le fait d'une évolution spéciale du tissu conjonctif ; au lieu d'élaborer des éléments solides, ce protoplasma des cellules conjonctives prend de moins en moins de consistance, se convertit en une sorte de gélatine qui se fluidifie et se résorbe très rapidement.

En disparaissant ainsi, tout un territoire conjonctif disparaît et l'espace qui prend sa place est la *séreuse* ou *cavité close tendineuse*.

P. Domeny (*Archiv f. Anat. u Entwick*, 1897, Anat. Abth.) a repris le développement des bourses muqueuses et confirme de tous points mes résultats : la cavité séreuse ou muqueuse est le résultat de modifications cellulaires d'un tissu conjonctif identique à celui qu'on observe dans les autres régions du corps.

2. *Cavités articulaires.*

85. — **Sur le Mode de formation des articulations** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1894, p. 862).

86. — **Morphologie de la charpente squelettogène des membres de Mammifères** (*C. R. Société de Biologie*, 18 octobre 1902).

87. — **Structure et évolution de l'ébauche squelettogène des membres** (*C. R. Société de Biologie*, 25 octobre 1902).

88. — **Ébauche squelettogène et développement des articulations.** Mémoire accompagné de 2 planches (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1902).

Dès 1886 (Voir 1er *Exposé*, p. 11), j'essayai de me rendre compte de la formation des cavités articulaires. Il me semblait alors que l'apparition de la fente articulaire était la conséquence du développement séparé des segments cartilagineux. Au point où deux nodules cartilagineux arrivent en regard l'un de l'autre du fait de leur croissance, il se produirait une simple disparition du tissu primitif; d'où la formation de l'interligne articulaire.

Étudiant, en 1894, des segments cartilagineux bien fixés et maintenus en rapport avec le collodion, j'ai pu mieux suivre plusieurs phases par lesquelles passe le tissu qui précède la cavité articulaire. Avant que les segments cartilagineux arrivent au contact, ils sont reliés par un tissu conjonctif d'aspect clair, tissu *conjonctif muqueux* des classiques. Par une étude attentive, j'ai pu me convaincre que c'est le tissu conjonctif à *réticulum chromophile et à mailles pleines d'hyaloplasma*. L'évolution ultérieure de ce tissu est la suivante : l'hyaloplasma augmente, devient plus mou et peu à peu se fluidifie. Il apparaît des mailles vides, et finalement le tissu se transforme en une sorte de gaze constituée par un réseau chromophile; aux points nodaux de ce réseau, on trouve le noyau des cellules primitives. Plus tard, les fils chromophiles s'atrophient eux-mêmes, les restes cellulaires se fluidifient également; à la place du tissu muqueux, se développe une fente, de sorte que les deux surfaces en présence deviennent libres. La cavité articulaire

se développe d'une façon analogue aux espaces périlymphatiques de l'oreille interne.

C'est seulement au niveau de l'interligne articulaire que le tissu conjonctif embryonnaire subit cette évolution spéciale. A la face interne de la capsule articulaire, qui se développe comme les ligaments, le tissu conjonctif persiste sous la forme d'éléments serrés et donne naissance à la membrane synoviale, qui reste revêtue de plusieurs assises de cellules aplaties. La modification muqueuse se fait irrégulièrement à la face interne de la synoviale, de sorte que cette dernière se continue et se prolonge en traînées irrégulières jusque dans la cavité articulaire, sous la forme de *franges* ou *villosités*.

Mais quel est le tissu primitif qui précède la variété *muqueuse?* Est-il le même que celui que produit le cartilage? Les classiques le décrivent sous des noms multiples : *blastème* des membres, *tissu conjonctif embryonnaire* ou *indifférent*. Pour tous, il serait composé de cellules indépendantes, juxtaposées ou séparées par une mince zone de substance fondamentale. Ces cellules (embryonnaires, lymphatiques ou mésenchymateuses) viendraient de loin et se fixeraient secondairement dans les régions squelettiques pour élaborer, dans leur intervalle, soit une substance fluide (cavité articulaire), soit du cartilage ou de l'os.

1. *Ébauche squelettogène.* — Pour élucider quelques points de ces problèmes histogénétiques, j'ai entrepris, ces dernières années, des recherches nouvelles sur le développement des membres *naissants*. Le squelette cartilagineux formé de segments séparés est précédé d'une charpente qui forme une masse continue dans tout le membre. Ce tissu *squelettogène* est constitué par un cytoplasma commun et à nombreux noyaux. Il apparaît sous la forme d'une tigelle qui s'accroît par prolifération nucléaire et par accroissement protoplasmique ; il s'allonge de la racine vers le sommet du membre. Tandis que la configuration de la charpente squelettogène semble identique chez les divers mammifères au bras et à l'avant-bras, elle prend, dès le début, une disposition et une forme différentes au poignet et à la main. Chez les pentadactyles, la masse continue de tissu squelettogène se distingue par

sa grande étendue latérale, tandis que chez les tétradactyles, les didactyles et les monodactyles, elle acquiert un diamètre dorso-palmaire presque égal au diamètre latéral. Les rayons digitaux constitués par un tissu squelettogène continu se disposent, dès leur apparition, à la suite du carpe, mais sur des plans différents, selon la forme du carpe : chez les pentadactyles, les doigts internes et externes se placent sur le même plan *frontal* que le doigt médian ; chez les tétradactyles, les didactyles et les monodactyles, les rayons latéraux affectent, dès l'origine, une disposition postérieure ou palmaire par rapport au doigt médian.

Ces faits confirment mes observations antérieures sur le développement du squelette cartilagineux des extrémités des membres (Voir 1er *Exposé*, pp. 5, 6 et 7), et montrent le peu de fondement de la théorie qui veut que la forme initiale du membre naissant soit la même chez tous les mammifères.

En comparant le nombre des rayons squelettogènes des divers mammifères, j'ai constaté l'*absence constante* du pouce chez les tétradactyles et les didactyles, celle du pouce et du petit doigt chez les monodactyles. Jamais je n'ai vu, chez le poulain, les rayons squelettiques de l'index et de l'annulaire dépasser l'extrémité *distale* du métacarpien ou du métatarsien du milieu. Chez les embryons des mammifères actuels, le développement de l'ébauche squelettogène (ontogénie) ne représente donc point une récapitulation du développement des formes ancestrales (phylogénie). Ce résultat semble être en contradiction avec l'apparition constante des fentes et des arcs branchiaux chez les vertébrés supérieurs, avec celle de tubercules représentant les pattes abdominales, des Cétacés. On a coutume d'invoquer le défaut d'usage pour expliquer l'atrophie ou la transformation de ces derniers organes; il est tout aussi rationnel d'admettre que les nouveaux caractères évolutifs que le protoplasma acquiert par adaptation l'emportent sur ses propriétés ancestrales pour en modifier, arrêter ou annihiler les manifestations. Cette interprétation a, en outre, l'avantage de nous rendre compte de l'agenésie de certains rayons digitaux ou du changement qui s'opère dans leurs connexions : ici le protoplasma squelettogène a perdu toute réminiscence de l'état ancestral ; il n'obéit plus qu'à l'impulsion transmise par les parents

directs; il édifie la forme des êtres actuels. En un mot, bien qu'on observe dans certains organes fondamentaux quelques stades embryonnaires reflétant les traces du passé, les êtres actuels transmettent à leurs descendants un protoplasma moulé au gré des circonstances; ce protoplasma reproduit essentiellement la configuration et le nombre des organes tels que l'adaptation les a modifiés.

2. *Développement des nodules cartilagineux.* — De distance en distance et de la racine vers l'extrémité du membre, apparaissent séparément les nodules cartilagineux dans l'ébauche squelettogène. Le cytoplasma commun subit une série de modifications, quand il se prépare à élaborer du cartilage : il se différencie en filaments très colorables, d'abord indépendants les uns des autres, quoique munis de ramuscules latéraux; dans l'intervalle de ces filaments ramifiés, le reste du protoplasma s'accroît et devient plus transparent et moins colorable. Le premier stade du cartilage hyalin se caractérise donc par des *trabécules chromophiles* éparses au milieu d'un *hyaloplasma réfringent* et peu colorable. Ensuite les trabécules grandissent, se rejoignent par leurs extrémités et constituent finalement des *cloisons complètes* entre les individualités cellulaires. C'est ainsi que prend naissance le *cartilage épithélioïde*, second stade du cartilage hyalin (voir n° 96).

3. *Évolution des segments intercartilagineux.* — En s'allongeant, chaque nodule cartilagineux prend peu à peu la forme du segment squelettique définitif; mais, à leur point de rencontre, les extrémités correspondantes de deux nodules voisins sont séparées et réunies en même temps par un reste de l'ébauche squelettogène. Ce reste est désigné sous le nom de *disque intermédiaire;* il vaut mieux l'appeler *segment intercartilagineux.* Comme le montre l'évolution ultérieure, le cytoplasma commun des segments intercartilagineux va donner naissance à la fente articulaire, ainsi qu'aux tissus qui limitent de toutes parts la cavité articulaire. En étudiant, à cet égard, le cytoplasma commun dans les divers points des segments intercartilagineux, on distingue les parties suivantes : 1° au *centre et au milieu du segment intercartilagineux*, c'est-à-dire au niveau de la future fente, le cytoplasma évolue en tissu conjonctif

du type réticulé. Les mailles de ce tissu sont d'abord pleines d'hyaloplasma et, plus tard, vides. La fonte et la dégénérescence de l'hyaloplasma, puis celle du réticulum aboutissent à la mise en liberté des restes cellulaires (leucocytes et hématics), à la production de la première synovie et à la formation de la *fente articulaire*. La partie du cytoplasma commun qui revêt les extrémités articulaires continue à se transformer en cartilage (cartilage d'encroûtement). Partout ailleurs, le tissu du segment intercartilagineux se convertit en tissu conjonctif réticulé, très vasculaire qui persiste à l'état de *membrane synoviale*, et, en dehors de la synoviale, en tissu conjonctif fasciculé (*capsule et ligaments articulaires*).

Ces phénomènes évolutifs montrent que la cavité articulaire n'est pas le fait d'un clivage ni d'une fissuration ; elle est le résultat de l'évolution spéciale et de la fonte consécutive de tout un territoire cellulaire. Les actions mécaniques n'y jouent aucun rôle, car si elles se produisaient, elles n'auraient d'autre effet que d'y amener des déchirures ou de broyer les tissus mous qui entourent de tous côtés la fente et reposent sur les portions dures des cartilages déjà formés.

II. — Histogenèse et structure du tissu conjonctif dense (fibreux, tendineux).

89. — **Note technique sur le tissu tendineux** (*C. R. de la Société de Biologie*, 28 mai 1898, p. 577).

90. — **Développement et structure du tissu tendineux** (*Ibid.*, p. 581).

Par divers procédés, je suis arrivé à appliquer aux tendons adultes les mêmes méthodes de fixation, de coupes et de coloration qu'aux tendons embryonnaires. J'ai suivi pas à pas les modifications que subit le protoplasma du tendon embryonnaire pour se transformer en fibrilles conjonctives ou collagènes et j'ai pu connaître la forme et la valeur cellulaire de ces *cellules tendineuses* qui ont donné lieu à tant d'interprétations.

Le tissu tendineux apparaît sous la même forme et se montre constitué par les mêmes éléments que le tissu conjonctif étudié

précédemment. C'est un *complexus à protoplasma commun et à nombreux noyaux.*

Le second stade se caractérise également par l'accroissement du protoplasma internucléaire et par sa différenciation en réticulum chromophile et en hyaloplasma. Pendant ces modifications, les noyaux et la portion périnucléaire du protoplasma continuent à se diviser par voie mitosique; mais les nouvelles générations nucléaires prennent une forme allongée dans la direction du grand axe du tendon.

Vers la fin de la vie fœtale et après la naissance, *l'hyaloplasma* du tissu tendineux subit une transformation ou condensation qui a pour effet de produire des fibrilles conjonctives ou collagènes. Sur les coupes transversales, on distingue des champs polyédriques de un μ à peine qui apparaissent en plein hyaloplasma; sur les sections longitudinales, c'est sous la forme d'une striation parallèle au grand axe du tendon que se montrent les fibrilles conjonctives. En raison de la continuité du protoplasma des cellules originelles, les fibrilles s'étendent, dès leur apparition, d'une extrémité à l'autre du tendon.

Dans l'intervalle des faisceaux conjonctifs formés ainsi aux dépens d'une portion du corps cellulaire, persistent les noyaux, la portion périnucléaire chromophile, ainsi que les prolongements chromophiles. J'ai donné (fig. 3, p. 474, *Journal de l'Anatomie et de la Physiol.*, 1900), le dessin de coupes longitudinale et transversale. Chacune des cellules originelles du tendon a pris la forme d'un prisme, allongé parallèlement au grand axe de l'organe; la zone périnucléaire *chromophile* occupe le centre de la cellule ou colonne prismatique. Des deux faces et des extrémités rayonnent des prolongements ou lames chromophiles continus avec ceux des cellules voisines.

Si l'on se borne à examiner des tendons par dissociation ou sur des coupes épaisses, non sériées, on n'acquiert que des notions incomplètes : on isole les faisceaux de fibrilles conjonctives et on les sépare d'avec le noyau de la zone périnucléaire; la plupart des prolongements chromophiles sont déchirés et on n'aperçoit que les séries longitudinales des lames chromophiles. C'est ainsi qu'on est arrivé à prendre ces portions ou ces restes cellulaires (*corps fibro-*

plastiques, cellules plasmatiques, cellules plates) pour des cellules entières et à considérer l'*hyaloplasma* comme un produit *extra-cellulaire, une substance fondamentale*.

L'étude de l'ensemble des stades de développement permet d'éviter cette méprise : l'hyaloplasma est une différenciation du protoplasma commun ; il est toujours contenu dans un réticulum chromophile et appartient à la cellule au même titre que la substance chromophile et ses prolongements. C'est cet hyaloplasma seul, et non point la substance chromophile, qui se transforme en fibrilles conjonctives ou collagènes.

III. — Histogenèse et structure du tissu élastique.

91. — **Texture du ligament cervical** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1898, p. 742).

92. — **Développement et structure du tissu élastique** (*Ibid.*, 1898, p. 744).

Le ligament *cervical* du poulain et du chien adulte est composé : 1° de faisceaux de fibres élastiques ; 2° de travées conjonctives qui toutes sont parcourues par un réseau de capillaires sanguins.

Sur les fœtus, le ligament cervical apparaît sous la forme d'un cordon qui rappelle la structure d'un tendon embryonnaire (cytoplasma commun et à nombreux noyaux). De bonne heure, ce cytoplasma se différencie en réticulum chromophile et en hyaloplasma. Sur les jeunes animaux, le réticulum chromophile s'épaissit et constitue des traînées rubanées et anastomosées, qui offrent encore les caractères de la substance chromophile, et que séparent de minces bandes d'hyaloplasma. De distance en distance, le cytoplasma commun présente l'évolution conjonctive ou collagène avec développement d'hématies et de vaisseaux sanguins (travées conjonctives et vasculaires).

Dès le premier mois après la naissance, l'axe des rubans chromophiles commence à présenter les réactions de la substance élastique ; avec l'âge, cet axe élastique s'épaissit aux dépens de la gaine chromophile, de sorte qu'il faut considérer la fibre élastique

comme résultant de l'accroissement et de la transformation du réticulum chromophile.

Depuis que j'ai fait ces recherches sur le ligament cervical, j'ai eu l'occasion d'étudier l'histogenèse des *fibres élastiques* dans le derme (119), à l'aide du procédé d'Unna, et dans les amygdales (114) et les ganglions lymphatiques (125 et 130) en employant la méthode de Weigert. Partout le réticulum *élastique* est précédé par un réticulum *chromophile* dont il prend la place en subissant la transformation élastique. C'est en plein corps cellulaire que se fait cette élaboration et le réticulum chromophile ou élastique est toujours accompagné d'hyaloplasma. Pour se convaincre de ce fait, il suffit de comparer deux coupes de la *même* série, dont l'une a été traitée par le procédé d'Unna ou de Weigert et l'autre par l'hématoxyline et la fuchsine acide : les traînées *protoplasmiques* de la *seconde* coupe ont une largeur plus considérable que les filaments *élastiques* de la première. En colorant, d'autre part, par la fuchsine acide une coupe traitée par le procédé de Weigert, il est facile de mettre en évidence un manchon d'hyaloplasma autour du filament élastique.

IV. — Histogenèse et structure des tissus cartilagineux et osseux.

93. — **Note de technique relative au tissu osseux** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1898, p. 359).

94. — **Origine et structure des ostéoblastes et du tissu osseux** (*Ibid.*, 1898, p. 361).

95. — **De l'ossification enchondrale** (*Ibid.*, 1898, p. 389).

96. — **Structure et évolution du cartilage transitoire** (*Ibid*, 1899, p. 473).

97. — **Des voies d'absorption du cartilage** (*Ibid.*, 1899, p. 481).

98. — **Sur le développement des canaux vasculaires dans le cartilage** (*Ibid.*, 1899, p. 612).

99. — **Transformation de la cellule cartilagineuse en tissu conjonctif réticulé** (*Ibid.*, 1899, p. 904).

100. — **Spécificité et transformation cellulaires** (*Ibid.*, 30 juin 1900, p. 655).

101. — **Évolution du cartilage transitoire** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1900, avec 5 figures dans le texte et 3 planches doubles).

Les notes 93 à 100 et le mémoire 101 contiennent les résultats d'une longue série de recherches sur le *cartilage* et le *tissu osseux*. Voici le résumé de ces observations.

a) *Développement et structure du cartilage hyalin.*

Le cartilage est élaboré par un tissu à protoplasma commun et à nombreux noyaux (*tissu précurseur* ou *précartilage*). Au lieu de cellules *indifférentes* ou *embryonnaires*, séparées par une substance amorphe, comme on l'admet classiquement, l'ébauche embryonnaire du module cartilagineux est représentée par un complexus protoplasmique (cytoplasma commun et à nombreux noyaux).

I. Schaffer (*Zeitschrift f. wissensch. Zoologie*, LXXI, 1901, p. 110) vient de confirmer ce fait en étudiant les larves d'Ammocètes. Pour se transformer en cartilage, le cytoplasma subit les modifications que j'ai décrites plus haut (voir n°s 86 à 88) : ce cytoplasma s'accroît ; d'où écartement des noyaux. Ensuite apparaissent dans le cytoplasma une série de tractus filamenteux d'abord indépendants et comme jetés au hasard, mais passant par le milieu de la substance internucléaire. De ces tractus chromophiles partent des ramuscules qui se dirigent du côté du noyau. La substance internucléaire présente alors une structure alvéolaire, spongieuse ou réticulée. Avec les progrès du développement, les trabécules chromophiles, qui sont mitoyennes entre deux individualités cellulaires, se rejoignent par leurs extrémités, de sorte qu'elles aboutissent à la formation de *lignes* ou *cloisons* qui présentent la réaction de la substance cartilagineuse. Sous cet aspect, le premier cartilage rappelle l'image d'un épithélium (*cartilage épithélioïde*).

Le reste du protoplasma, avec le noyau, est ainsi délimité par ces lignes intercellulaires et représente la *cellule cartilagineuse* du *cartilage hyalin*. Comme le montre la présence des ramuscules

chromophiles, le protoplasme de la cellule cartilagineuse possède, dès ce moment, une structure réticulée (réseau chromophile et hyaloplasma). Au contact des lignes intercellulaires, le protoplasma continue à se transformer en cartilagéine ou chondrine et produit de nouvelles couches intercellulaires qui, en s'ajoutant aux premières cloisons, les épaississent d'autant et donnent naissance à la *substance fondamentale* du cartilage.

Dans les pièces bien *fixées*, je n'ai jamais pu distinguer, malgré l'emploi des colorants les plus variés, une structure nette dans la substance fondamentale qui m'a toujours paru amorphe. Après l'action des liquides *altérants* (liquide de Muller, bichromates) qui enlèvent certaines portions de la substance fondamentale, il est, par contre, aisé de mettre en évidence un réticulum dans la substance fondamentale du cartilage.

Pour m'assurer s'il existe des *canaux plasmiques* ou *voies d'absorption* dans la substance fondamentale du cartilage hyalin, j'ai appliqué sur les cartilages costaux de l'animal *vivant* des tampons de ouate imbibés de bleu de méthylène. Au contact du bleu de méthylène, le cartilage absorbe et reste vivant. Par l'examen à l'état vivant ou après fixation, on voit le bleu de méthylène pénétrer par diffusion dans toutes les parties du cartilage (substance fondamentale, protoplasma et noyau). Plus loin et à partir de cette première zone, qui est en contact direct avec le bleu, celui-ci se fixe davantage sur la capsule, le réticulum chromophile du corps cellulaire et la substance chromatique du noyau. L'absorption du bleu de méthylène se fait donc par *diffusion*, mais les éléments chromophiles de la cellule attirent, par une véritable élection, le colorant et le retiennent plus vivement que ne le font la substance fondamentale et l'hyaloplasma.

L'ensemble de ces faits permet d'affirmer l'absence des canalicules *préformés* dans la substance fondamentale. Cette substance fondamentale est le résultat d'une transformation chimique ou d'une condensation du protoplasma cellulaire, et, à ce titre, participe à *l'accroissement interstitiel* du cartilage. En effet, à mesure que la portion périphérique du corps cellulaire se transforme en cartilagéine, il se produit, entre elle et le noyau, un nouveau protoplasma. Ce phénomène de croissance du protoplasma, joint à la division

du noyau et de sa portion périnucléaire (*énergide*) détermine une expansion correspondante dans la substance fondamentale qui enveloppe les générations cellulaires nouvellement formées.

b) *Transformation du cartilage en moelle cartilagineuse.*

Le cartilage n'a qu'une existence transitoire dans la plupart des segments squelettiques qui deviennent en grande partie osseux. Quel est le sort des cellules cartilagineuses pendant ce processus? s'atrophient-elles ou bien se transforment-elles en éléments qui concourent au développement du tissu osseux? Pour la majorité des histologistes, le tissu cartilagineux dégénère pour être remplacé par du tissu conjonctif amené par les vaisseaux et s'ossifiant dans la suite. Ces conclusions ne reposent pas sur des phénomènes réels; elles sont fondées sur les apparences et sur les modifications dues à l'emploi de réactifs altérants. Pour pouvoir pratiquer des coupes sur le tissu osseux, les classiques ont l'habitude de le faire passer par les solutions décalcifiantes, qui modifient profondément protoplasma et noyau. J'ai procédé différemment. Après avoir constaté que certaines portions du tissu osseux des fœtus et des jeunes animaux peuvent être coupées sans décalcification préalable, j'ai fixé ces pièces squelettiques en voie d'ossification par divers réactifs qui conservent la structure protoplasmique, et permettent encore de suivre les phénomènes de la division cellulaire. Dans ces conditions, voici ce qu'on observe dans les segments cartilagineux quand ces segments sont en voie de se transformer en tissu osseux.

Le cartilage hyalin prolifère abondamment et fournit des traînées de cellules disposées en colonnes verticales ou en séries concentriques (*cartilage sérié*). En se divisant, le noyau des cellules *sériées* devient plus pauvre en chromatine que la cellule du cartilage hyalin. Alors ces jeunes générations élaborent des couches de plus en plus minces de substance fondamentale. En même temps, les jeunes cellules se transforment dans toutes leurs parties: le noyau acquiert, par suractivité nutritive, un nucléoplasma nouveau, pendant que la chromatine se fragmente en quelques sphérules

qui sont refoulées contre la membrane nucléaire. Le cytoplasma devient également plus volumineux ; les mailles du réticulum chromophile s'élargissent et leur intérieur semble rempli de grandes vacuoles.

En subissant ces changements de forme et de structure, la cellule du cartilage sérié a augmenté de dimensions ; elle a acquis les caractères du *cartilage hypertrophié.*

La cellule *hypertrophiée* subit à son tour des modifications qui portent sur le noyau et le corps cellulaire. Les sphérules de chromatine qui s'étaient portées contre la membrane nucléaire se rassemblent au centre du noyau ; le nucléoplasma devient dense et granuleux. Quand ces changements se sont effectués, le noyau se divise et chaque cellule donne naissance à un groupe de petites cellules à protoplasma réticulé et anastomosé. En même temps un certain nombre de ces éléments subissent la transformation hémoglobique. C'est ainsi que se développe le tissu *réticulé* et *vasculaire,* connu sous le nom de *moelle cartilagineuse;* c'est ce tissu *hyperplasie* qui va procéder à l'élaboration de la substance osseuse.

Les canaux vasculaires qui apparaissent dans les épiphyses en voie d'ossification prennent naissance d'une façon analogue, à la suite de la multiplication des cellules cartilagineuses et de la transformation du tissu nouveau en tissu réticulé et vasculaire.

Les éléments multinucléés (myéloplaxes de Ch. Robin, ostoclastes de Kölliker) qu'on observe dans la zone hyperplasiée résultent de la transformation des cellules hypertrophiées. Ils se divisent en masses cellulaires à protoplasma commun avant de se différencier en tissu réticulé et vasculaire.

Ainsi la transformation du tissu conjonctif primordial en cartilage, de même que la transformation du cartilage en os, est précédée et accompagnée de modifications morphologiques et chimiques du noyau et du corps cellulaire. Il y a *métaplasie* d'une espèce cellulaire; mais, la cellule ne se transforme en éléments d'une autre espèce qu'après avoir subi des changements morphologiques et microchimiques. Alors seulement elle donne naissance, par division cellulaire, à de jeunes générations dont les caractères diffèrent notablement de ceux de la cellule-mère.

c) *Élaboration du tissu osseux.*

Que l'os soit précédé de cartilage ou qu'il se forme aux dépens du tissu conjonctif, le tissu producteur de l'os apparait sous la forme de *cellules* dont lo protoplasma est *différencié en réticulum chromophile et en hyaloplasma.* Le réticulum chromophile s'anastomose d'une cellule à l'autre. Ces cellules conjonctives, réunies en un complexus commun, se transforment chacune en un *ostéoblaste* de la façon suivante : la zone périnucléaire, formée de substance chromophile, s'accroît et prend un aspect massif qui rappelle celui d'une cellule épithéliale. Mais ce n'est là qu'une portion du corps cellulaire, car la couche périphérique et réticulée du protoplasma continue à réunir les cellules conjonctives entre elles. C'est dans cette couche corticale, commune à deux ostéoblastes voisins, que se fait la transformation osseuse. Le réticulum chromophile devient de plus en plus sorré ; les fibrilles s'y multiplient de telle sorte qu'elles finissent par constituer un tissu dense et à prendre un aspect presque homogène.

Tels sont les phénomènes *morphologiques* de la transformation osseuse qui se traduisent par la condensation du réticulum ; cependant il persiste une zone d'hyaloplasma autour de certains prolongements chromophiles qui continuent à relier la substance osseuse à l'ostéoblaste.

Après cette formation d'une *première cloison osseuse* aux dépens et au milieu de deux ostéoblastes, un nouveau protoplasma se produit entre elle et la zone périnucléaire. Ce nouveau protoplasma se différencie en réticulum et en hyaloplasma et subit à son tour la transformation osseuse. Le même phénomène de croissance se poursuivant, il en résulte un agrandissement de l'ostéohlaste et la production de nouvelles trabécules osseuses qui s'ajoutent aux trabécules précédemment formées. Cette évolution rend compte d'un fait connu depuis longtemps, à savoir que les cellules osseuses de l'adulte couvrent, avec leurs prolongements et l'osséine élaborée, un champ quatre ou cinq fois plus étendu que ne l'était l'ostéoblaste primitif.

Au point de vue do la *vascularisation* du cartilage en voie d'ossi-

fication, j'ai pu établir que les *premiers* capillaires et hématies se développent dans l'intérieur du segment cartilagineux, aux dépens du tissu réticulé qui résultent de la transformation du tissu cartilagineux lui-même. Ni le tissu conjonctif réticulé ni les vaisseaux sanguins ne proviennent de la pénétration d'un bourgeon conjonctif et vasculaire d'origine périchondrale.

En ce qui concerne la *signification* cellulaire de l'hématie sans noyau, j'ai cru pendant quelque temps (101 et 125) que cet élément se produisait en plein protoplasma, par fragmentation du corps cellulaire lui-même. Une meilleure technique et surtout l'expérimentation m'ont montré que l'hématie *normale* sans noyau n'est qu'un noyau transformé (128, 129 et 130. Voir plus loin, p. 37).

Je fais suivre cette étude histologique du cartilage et de l'os de l'exposé de quelques résultats relatifs à l'évolution de certaines pièces squelettiques et à la constitution du tarse du lapin.

102. — **Développement et constitution du tarse du lapin** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1894, p. 807).

103. — **De l'ossification du Pisiforme de l'homme, du chien et du lapin** (*Ibid.*, 1898, p. 435).

104. — **Du Pisiforme du chat, du cheval, du mouton et du porc; des variations qu'on observe dans son évolution** (*Ibid.*, 1898, p. 617).

Tarse du lapin. — Existe-t-il chez le lapin un rudiment de gros orteil qui serait soudé avec le métatarsien du second doigt, comme le veut Cuvier, ou bien un segment faisant suite au premier cunéiforme et représentant un véritable gros orteil, comme le décrit et figure W. Krause? ou bien encore, le pouce fait-il défaut au membre postérieur, comme je l'ai avancé en 1884, et, comme le pensent également C. Vogt et E. Yung ?

W. Krause ayant attribué mon affirmation à un défaut d'attention, j'ai repris la question et j'ai étudié : 1° le *développement du squelette cartilagineux ; 2° l'ossification et la fusion de certains os du tarse du lapin ; 3° leurs connexions.* Les résultats de ces observations sont les suivants :

Sur le tarse cartilagineux des embryons de lapin, les trois

cunéiformes sont distincts : le métatarsien interne (deuxième métatarsien de l'homme) s'articule avec le deuxième cunéiforme et est suivi du premier orteil (deuxième orteil de l'homme). Au premier cunéiforme ne fait suite aucun segment cartilagineux distal ; mais l'extrémité antérieure ou distale du premier cunéiforme s'avance le long du bord interne du deuxième métatarsien auquel il est uni par un tractus fibreux (*ligament cunéo-métatarsien*).

Après la naissance, les cunéiformes du lapin montrent chacun un point d'ossification distinct. A partir du trentième jour, l'ossification du premier cunéiforme s'étend sur le ligament cunéo-métatarsien, et, grâce à l'ossification du premier cunéiforme et du deuxième métatarsien, ces deux segments se fusionnent en une pièce osseuse unique.

Le gros orteil fait donc défaut chez le lapin.

Quant au *cuboïde*, que certains auteurs décrivent comme composé de deux osselets soudés, il apparaît sous la forme d'une pièce cartilagineuse unique qui s'ossifie plus tard par un seul point d'ossification.

Pisiforme. — Voici comment se fait l'ossification du pisiforme chez quelques mammifères (103 et 104) :

Chez *l'enfant* de sept ans commence à paraître un point d'ossification dans le pisiforme ; à onze ou douze ans, ce point d'ossification, toujours *unique*, occupe toute la masse du pisiforme sauf un manchon cartilagineux périphérique de 1 à 2 millimètres.

Sur le *chien de onze jours*, on voit du côté de la surface articulaire *un* point d'ossification *primitif*, qui s'étend lentement du côté de l'extrémité libre et atteint sur le chien de 44 jours une hauteur de 6 millimètres. Sur le chien de 54 jours, a apparu, dans l'extrémité libre, un point d'ossification *complémentaire* séparé du primitif par un cartilage diaphyso-épiphysaire épais de 1m/m5.

Le pisiforme *d'un lapin de deux* mois présente également *deux* points d'ossification, tandis qu'un lapin de six semaines ne possède encore que le point d'ossification primitif.

Le pisiforme du *chat de soixante jours* est pourvu de *deux* points d'ossification analogues.

Sur le *poulain à terme*, je n'ai observé qu'un *seul* point d'ossification. Chez le mouton et le porc, il semble en être de même.

En résumé, le pisiforme du *chien*, du *chat* et du *lapin* est une tigelle osseuse volumineuse par rapport aux autres pièces carpiennes et il s'ossifie grâce à deux points d'ossification, dont l'un, le *primitif*, apparaît *avant* le point d'ossification des pièces carpiennes. Chez l'*homme*, le *cheval*, le *mouton* et le *porc*, le pisiforme a un moindre développement, et son *point d'ossification*, *unique*, se développe *après* celui des autres pièces carpiennes.

V. — Organes lymphoïdes.

Les éléments libres (leucocytes, globules blancs ou cellules lymphatiques) qu'on trouve si abondamment dans les organes lymphoïdes (amygdales, plaques de Peyer, ganglions lymphatiques) passent pour des cellules dont l'essence et les fonctions seraient des mieux définies; aussi leur attribue-t-on une origine distincte de celle de la trame des organes où elles se trouvent. Cette manière de voir est partagée par ceux qui considèrent la trame de l'organe comme un réseau cellulaire comme par ceux qui la regardent comme une charpente de fibrilles conjonctives tapissée de cellules plates.

Après avoir vu (84 et 85) que le réticulum chromophile et l'hyaloplasma se produisent par différenciation du protoplasma cellulaire et que les éléments libres ou globules blancs ont la valeur non point de cellules entières, mais de restes cellulaires, je me suis décidé à reprendre l'histogenèse et la structure des organes lymphoïdes pour savoir s'il en va de même dans cette variété de tissu conjonctif.

1. *Amygdales et plaques de Peyer.*

105. — **Sur l'origine des follicules clos du tube digestif**, avec 4 figures (*Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*. Bâle, 1895).

106. — **Origine épithéliale des leucocytes et de la charpente réticulée des follicules clos** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1897, p. 289).

107. — **Histogenèse de tissu réticulé aux dépens de l'épithélium** (*Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*, Gand, 1897).

108. — **Épithélium et tissu réticulé (sabot, amygdalee)** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, avec 2 planches doubles, 1897, p. 462).

109. — **A propos des follicules clos de l'amygdale** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1900, p. 347).

110. — **Histogenèse et structure comparées des amygdales et des ganglions lymphatiques** (*Ibid.*, 1900, p. 349).

111. — **Note technique sur les folliculee clos de l'amygdale** (*Ibid.*, 1900, p. 486).

112. — **L'épithélium qu'on prétend infiltré de leucocytee est du tissn épithélial hyperplasié** (*Ibid.*, 1900, p. 489).

113. — **Évolution morphologique de l'amygdale du chien** (*Ibid.*, 1900, p. 513).

114. — **Évolution de l'amygdale du chien** (XIII[e] *Congrès international de médecine*, Section d'Histologie et d'Embryologie, Paris 1900).

Dès 1885 (voir 1[er] *Exposé*, p. 14 à p. 24, n° 8 à 23), j'avais vu que l'épithélium prend une part active à la formation des follicules clos do l'amygdale et des plaques de Peyer. C'est l'épithélium qui bourgeonne pour constituer les amas cellulaires qui seront les follicules clos (planches du *Mém.* 18). Mais comment ces amas uniquement épithéliaux se transforment-ils en tissu réticulé? A cette époque, je partageais les idées classiques d'après lesquelles tout réticulum est d'origine mésodermique ou conjonctive. Pour expliquer la présence *secondaire* du réticulum, j'admettais la pénétration *secondaire* de cellules ou de prolongements cellulaires dans l'intervalle des cellules épithéliales.

Au lieu de l'alcool ou du liquide de Maller que j'avais employés, j'ai fixé les tissus avec le bichlorure de mercure et le liquide de Zenker. J'ai commencé par les amygdales des fœtus de cheval, de veau et de porc. Les coupes *sériées* démontrent que partout les follicules clos *réticulés* ou *adénoïdes* sont précédés par des amas de cellules uniquement épithéliales, qui se développent par bourgeonnement de l'épithélium superficiel (pl. XIV, *Mém.* 108). Alors il s'agissait de savoir comment se forment, d'une part, la charpente réticulée et, de l'autre, les éléments *libres* dans les mailles cellu-

laires. Aux yeux des classiques, les cellules libres ou leucocytes y pénètrent par mouvements propres, après être sortis des vaisseaux lymphatiques ou sanguins.

Cette fois-ci j'écartai toute hypothèse d'éléments migrateurs, parce qu'elle est impossible à vérifier sur les embryons de mammifères, et je me mis à étudier les phénomènes cellulaires qui se passent sur des fœtus plus âgés dans les bourgeons épithéliaux. Les faits que j'ai observés peuvent se résumer ainsi : les cellules épithéliales des bourgeons épithéliaux se divisent, sur nombre de points, par karyokinèse et produisent des générations cellulaires dont les noyaux sont réunis par un protoplasma commun, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de limites cellulaires entre les individualités qui composent le nouveau tissu. A cette époque, le complexus est *plein*. Mais peu à peu certaines portions du protoplasma plein prennent l'apparence de vacuoles dont l'intérieur se fluidifie et se résorbe ; il en résulte des espaces vides qui continuent à étre limités ou traversés par le reste des tractus protoplasmiques. Plus tard, ces derniers disparaissent à leur tour et il apparaît dans le tissu des logettes contenant des restes cellulaires (cellules libres ou leucocytes). Les parois des logettes sont constituées par les cellules encore réunies en tissu.

Ainsi, en se fluidifiant et en se résorbant par places, le protoplasma donne naissance à un tissu réticulé, traversé ou cloisonné par des restes ou trabécules protoplasmiques. Si ces derniers subissent eux-mêmes la fonte, il en résulte la formation de cellules libres ou leucocytes dans le complexus cellulaire. D'abord isolées et clairsemées, ces logettes remplies de leucocytes deviennent plus nombreuses, de sorte que tout le follicule prend un aspect spongieux ou alvéolaire, bien différent de l'apparence solide et pleine du tissu primitif du follicule.

Les *globules blancs* des follicules clos représentent donc des restes cellulaires d'origine épithéliale. Mais toutes les portions protoplasmiques ne subissent pas cette évolution ; il en est qui se transforment en hématies et en vaisseaux sanguins ; d'autres enfin, loin de se liquéfier, se différencient en élément solides : en effet, le protoplasma de ces dernières cellules se condense et produit, outre quelques fibrilles élastiques, de nombreuses fibrilles

conjonctives ou collagènes. Cette transformation fibreuse et vasculaire est la règle chez les animaux âgés, de sorte que l'amygdale finit par ressembler à un organe qui rappelle, par sa richesse vasculaire, le tissu érectile.

Ces transformations du tissu épithélial en tissu conjonctif réticulé ne sont pas limitées à la période fœtale ou au jeune âge. Si l'on examine les diverticules ou cryptes épithéliaux qui se prolongent de l'épithélium superficiel jusque dans la profondeur de l'amygdale, on voit que sur les animaux *adultes* et *vieux*, ce revêtement épithélial est *plein* sur certains points, mais que sur d'autres, il est devenu *alvéolaire*. Par l'étude des phénomènes cellulaires dont l'épithélium plein est le siège, on peut s'assurer que les portions alvéolaires prennent naissance par un processus histogénétique identique à celui qui préside à la formation des follicules. Il consiste, en résumé : 1° en une production de cellules jeunes par division mitosique des cellules épithéliales ; 2° en la mise en liberté des restes cellulaires à la suite de la fonte d'une portion protoplasmique. Les cellules épithéliales qui persistent restent reliées les unes aux autres et constituent une charpente réticulée.

L'évolution morphologique et l'histogenèse de l'amygdale du chien (113 et 114) sont de tous points identiques à celle du veau, du cheval et du porc. Ici encore l'épithélium s'épaissit et produit des bourgeons pleins ou creux. Les assises profondes de l'épithélium (cellules cylindriques et polyédriques) prolifèrent sur de nombreux points et donnent naissance à des éléments qui constituent des *îlots de petites cellules* d'apparence claire. Le protoplasma qui réunit ces éléments est plein et on n'y distingue aucune limite cellulaire. Chaque îlot constitue ainsi un amas de protoplasma commun et à nombreux noyaux (*tissu épithélial hyperplasié*) dont les caractères sont identiques à ceux du *tissu conjonctif primordial* (Voir p. 5).

Ce cytoplasma commun, d'abord d'apparence uniforme, ne tarde pas à se segmenter en formations arrondies (*lobules* ou *follicules clos*). Cette segmentation est déterminée par les phénomènes histogénétiques suivants : 1° développement de capillaires sanguins et lymphatiques par fonte de l'hyaloplasma du tissu épithélial hyperplasié; 2° formation de distance en distance de faisceaux de fibrilles con-

jonctives aux dépens de l'hyaloplasma. Ces faisceaux conjonctifs constituent d'abord des travées interfolliculaires; puis la transformation s'étendant vers le centre du follicule, celui-ci présente une coque périphérique de fibrilles conjonctives enveloppant une portion centrale de tissu réticulé plein ou à cytoplasma commun.

Avec les progrès de l'âge, le protoplasma de la portion centrale subit la même évolution conjonctive et c'est ainsi que toute l'amygdale devient fibreuse et très vasculaire.

En résumé, le fait dominant, dans le développement des follicules clos, est la production d'amas ou de traînées de cellules épithéliales. Celles-ci donnent ensuite naissance par divisions cellulaires à *un complexus de cytoplasma commun à nombreux noyaux*. Le protoplasma de ce dernier tissu (*tissu épithélial hyperplasié, tissu conjonctif primordial*) évolue dans deux sens différents : il se fluidifie en partie et les restes cellulaires et nucléaires se transforment en leucocytes ou en hématies; le reste du protoplasma persiste : il élabore un réticulum chromophile, qui devient plus tard élastique, et des faisceaux de fibrilles conjonctives ou collagènes.

En reprenant (105) l'étude des plaques de Peyer avec une technique meilleure, j'ai pu apporter de nouvelles preuves en faveur de leur origine épithéliale (Voir 1er *Exposé*, p. 19, nos 19 à 23).

Ces résultats sont en contradiction avec deux idées classiques : 1° Les éléments cellulaires du follicule seraient tous libres dans une charpente conjonctive; 2° les éléments libres qu'on observe dans les épithéliums seraient d'origine mésodermique et ils y seraient arrivés par migration.

Ces deux propositions reposent sur l'étude de pièces altérées. Pour démontrer que les follicules clos amygdaliens sont constitués *normalement*, dans leur portion centrale, par un cytoplasma commun et non point par des éléments libres, j'ai mis des amygdales fraîches dans de bons fixateurs (I) (liquide de Flemming, le sublimé corrosif, le liquide de Zenker et de Branca) et j'ai coloré ensuite les coupes d'une façon intense. Comparativement, j'ai traité d'autres portions des mêmes amygdales par des liquides altérants (II) (alcool au tiers, liquide de Muller, acide chromique, etc.); j'ai encore fixé d'autres portions par les premiers réactifs *vingt-quatre*

heures seulement après la mort. Les liquides altérants (II) ou la macération cadavérique ont pour effet de produire la fonte d'une portion du cytoplasma plein et d'y créer *artificiellement* des éléments libres. Ces faits expliquent suffisamment la genèse des doctrines courantes sur la structure des follicules clos.

Du fait de ce défaut de technique, les histologistes décrivent des cellules libres ou globules blancs dans l'épithélium des cryptes amygdaliens. La maladie, la macération cadavérique ou les réactifs altérants transforment de même le tissu épithélial hyperplasié en amas de cellules libres. Le tissu frais et bien fixé montre toujours un cytoplasma commun et à nombreux noyaux.

2. *Follicules clos d'origine ectodermique, derme et papilles.*

Je songeai à vérifier dans d'autres organes si l'épithélium donne ainsi naissance toute la vie à des générations cellulaires allant se transformer en éléments du tissu conjonctif et vasculaire. Je trouvai un objet d'études favorable dans la *muqueuse glando-préputiale* du chien.

On sait que cette muqueuse possède, chez l'animal adulte, des *papilles* et des *follicules clos*. J'ai étudié le développement des unes et des autres.

115. — **Morphologie et technique des follicules clos de la muqueuse glando-préputiale du chien** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1898, p. 897).

116. — **Origine ectodermique et évolution des follicules clos de la muqueuse glando-préputiale du chien** (*Ibid.*, 1898, p. 899).

117. — **Structure et évolution de l'épithélium de la muqueuse glando-préputiale du chien** (*Ibid.*, 1898, p. 1087).

118. — **Sur la structure et l'origine épithéliale des papilles dermiques** (*Ibid.*, 1898, p. 1147).

119. — **Développement et structure du chorion de la muqueuse glando-préputiale du chien** (*C. R. de l'Association des Anatomistes*, 1re Session 1899, p. 1).

Le derme est lisse avant la naissance ; quand les papilles vont se former, on ne remarque dans le derme sous-jacent à l'épithélium

aucune multiplication des cellules mésodermiques, aucun début de poussée vasculaire. C'est dans l'*épithélium* qu'on observe des signes de division et d'accroissement : les cellules épithéliales des deux ou trois rangées profondes s'hypertrophient et leur protoplasma se différencie en réticulum chromophile et en hyaloplasma. C'est là l'ébauche d'une papille qui se présente sous la forme d'un îlot clair au milieu du tissu épithélial; plus tard, la papille s'allonge et s'élargit aux dépens des cellules épithéliales qui l'entourent et subissent des modifications analogues. L'ébauche de la papille est donc représentée par un amas épithélial qui se différencie sur place.

A mesure que la papille croît en hauteur, sa base et ses parties moyennes se transforment : l'hyaloplasma élabore des fibrilles conjonctives et le réticulum chromophile se transforme en réticulum élastique.

Chaque cellule contribue ainsi au développement de la trame conjonctive et élastique. A la face profonde du derme, les faisceaux conjonctifs perdent peu à peu leur constitution fibrillaire et finissent par dégénérer en substance amorphe ou muqueuse qui se fluidifie et se résorbe. Les fibres élastiques acquièrent à ce niveau une indépendance complète par rapport aux cellules qui les ont élaborées. Quant aux noyaux et à la zone protoplasmique qui les entoure, ils représentent pendant quelque temps des cellules plates, puis des leucocytes mononucléaires et enfin des noyaux libres.

En ce qui concerne les *follicules clos* de la muqueuse glando-préputiale, ils se développent d'après un processus identique à celui qui donne naissance au *tissu épithélial hyperplasié* des cryptes amygdaliens. Les cellules malpighiennes fournissent, par division mitosique, des générations de petites cellules à cytoplasma commun. Ce cytoplasme évolue ensuite comme le tissu conjonctif primordial, c'est-à-dire que certaines portions se transforment en tissu conjonctif d'abord réticulé, plus tard fibrillaire, tandis que le reste subit la transformation muqueuse ou hémoglobique.

Il résulte de l'ensemble de ces phénomènes évolutifs que les couches *profondes* de l'épithélium sont toujours aptes à fournir de cellules jeunes qui se transforment en éléments de tissu conjonctif.

De ces éléments, les uns élaborent la trame du derme, tandis que les autres deviennent globules blancs et rouges.

Quel est le sort *ultime* des couches épithéliales superficielles? Par les coupes comme par l'examen de la sérosité ou du muco-pus qui humecte la muqueuse glando-préputiale des chiens normaux (117), on peut s'assurer que les cellules épithéliales *superficielles* dégénèrent pour se transformer en corpuscules libres (muqueux ou globules blancs). La dégénérescence commence par le noyau, dont la chromatine se fragmente (*noyau polymorphe*). Ce phénomène a déjà lieu dans les cellules épithéliales encore réunies en tissu; puis la portion périphérique du corps cellulaire se sépare des cellules voisines par liquéfaction. Les restes cellulaires s'isolent les uns des autres et deviennent libres pour se transformer en *globules blancs*. Ici, comme dans les tissus mésodermiques, le globule blanc est un *élément tronqué et vieilli*.

3. *Grand épiploon et taches laiteuses.*

Dans le grand épiploon des jeunes mammifères, il existe des formations cellulaires (taches laiteuses) qu'on regarde comme des amas de *globules blancs* et dans lesquels se développent du sang et des vaisseaux. Il m'a paru intéressant de voir quelle est l'histogenèse d'un organe manifestement d'origine *mésodermique*, comment s'y développent les taches laiteuses et quelle est leur structure.

120. — **Histogenèse du grand épiploon** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1899, p. 614).

121. — **Histogenèse du grand épiploon. Développement des globules rouges et des capillaires** avec une planche (*Cinquantenaire de la Société de Biologie*, volume jubilaire 1899).

En combinant les vues en surface avec la méthode des coupes, j'ai pu, sur le cobaye, le lapin et le chien, étudier le développement et la structure du grand épiploon et des taches laiteuses. Dans ses parties minces, le grand épiploon des jeunes mammifères est constitué par un ou deux plans de cellules aplaties qui offrent la structure et l'arrangement de cellules épithéliales ou endothéliales. Chaque cellule possède, outre le noyau, un protoplasma

composé d'un réticulum chromophile dont les mailles sont remplies d'hyaloplasma.

L'épaississement du grand épiploon se fait par division des cellules qui le constituent. Plus tard, il s'y forme des vides par résorption de certaines portions d'hyaloplasma, tandis que, sur d'autres points, l'hyaloplasma élabore des fibrilles conjonctives et le réticulum chromophile se transforme en réseau élastique.

Là où vont se développer les épaississements localisés ou taches laiteuses, les divisions cellulaires sont plus nombreuses, et, le protoplasma, au lieu de se différencier en réticulum chromophile et en hyaloplasma, persiste à l'état de cytoplasma commun et à nombreux noyaux (tissu conjonctif primordial). Ces taches laiteuses, qui ne sont donc que des amas de protoplasma commun, servent à fabriquer des hématies : en effet, certains éléments se convertissent en masses hémoglobiques (globules rouges), tandis que d'autres persistent sous la forme de paroi vasculaire ou endothéliale. C'est ainsi que les cellules des taches laiteuses deviennent *vaso-sangui-formatives*. On voit, par conséquent, que les éléments du tissu conjonctif du grand épiploon, y compris le sang et les vaisseaux, dérivent de cellules dont la disposition et la structure rappellent celles de cellules épithéliales.

Pour la signification cellulaire des *hématies*, voir page 37.

4. *Ganglions lymphatiques.*

Après le grand épiploon et les taches laiteuses, j'ai abordé l'étude du développement, de la structure et des fonctions d'autres épaississements mésodermiques, les *glandes* ou *ganglions lymphatiques*.

α. GANGLIONS LYMPHATIQUES DES MAMMIFÈRES

122. — **Note technique sur les ganglions lymphatiques embryonnaires** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1900, p. 280).

123. — **Sur les premiers développements des ganglions lymphatiques** (*Ibid.*, 1900, p. 281).

124. — **Structure et évolution des ganglions lymphatiques du cobaye** (*Ibid.*, 1900, p. 334).

125. — **Développement et structnre dee ganglions lymphatiques du cobaye** (XIIIe *Congrès international de médecine*, Paris, 1900, Section d'Histologie et d'Embryologie).

126. — **Recherches expérimentales sur l'élaboration d'hématies par les ganglions lymphatiques** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1900, p. 1123).

127. — **Recherches expérimentales sur les ganglions lymphatiques pour montrer qu'ils fabriqnent, ontre le plasma et les globules blancs, des globnles rouges qui sont emportés par le courant lymphatique** (*C. R. de l'Association des Anatomistes*, 3e Session, Lyon 1901).

128. — **Des conditions expérimentales qui modifient la forme et la vsleur des hématies élaborées par les ganglions lymphatiques** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1901, p. 767).

129. — **De l'origine et de l'évolution des hématies et dee leucocytes des ganglions lymphstiques** (*Ibid.*, 1901, p. 769).

130. — **Structure, développement et fonctions des ganglions lymphatiques**, mémoire accompagné de 4 planches doubles (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1901, p. 473).

131. — **Sur lee circonstances dans lesquelles on obtient la dispsrition des hématies du ganglion lymphatique ou leur etase dsns les sinus de l'organe (glande hémolymphatique)** (*C. R. de la Société de Biologie*, 1902, p. 33).

132. — **Sur les modifications que détermine l'abstinence dans les ganglions lymphatiques** (*Ibid.*, 1902, p. 101).

133. — **Strncture et fonctions des ganglions lymphatiqnes dans l'espèce humaine** (*Ibid.*, 1902, p. 103).

134. — **Réaction du ganglion lymphatique à la suite d'irritations cutanées** (*Ibid.*, 1902, p. 315).

A. *Développement.* — En fixant à l'état frais le *pli de l'aine* des embryons et des fœtus de cobaye et en le débitant en coupes

sériées, j'ai pu, après coloration convenable, étudier tous les stades du développement du ganglion lymphatique. Sur les jeunes embryons, il n'existe dans cette région que du *tissu réticulé à mailles pleines ou vides d'hyaloplasma*. Plus tard, au lieu d'élection du futur ganglion et au voisinage des vaisseaux sanguins et lymphatiques de la région, l'hyaloplasma du tissu réticulé à mailles pleines se fluidifie et disparait sur le pourtour d'une région limitée de tissu réticulé plein. Autrement dit, il se forme un plexus de vaisseaux lymphatiques circonscrivant un territoire de tissu réticulé plein : telle est la *première ébauche ganglionnaire*.

C'est dans cette ébauche que vont se produire des centres de tissu *conjonctif primordial* : en des points séparés, mais voisins des plexus périphériques, le noyau et la zone périnucléaire des cellules se divisent par karyokinèse et produisent deux cellules à cytoplasma commun. Par divisions successives, ces dernières donnent naissance à des amas de protoplasma commun et à nombreux noyaux.

Le ganglion embryonnaire se compose ainsi : d'un plexus lymphatique périphérique ou sinus périphérique qui entoure un territoire de tissu réticulé dont les mailles sont, pour la plupart, pleines d'hyaloplasma; quelques-unes sont vides et communiquent avec le sinus périphérique. A la limite du sinus périphérique et du tissu réticulé se sont formés, de distance en distance, des amas de protoplasma commun (tissu conjonctif primordial constituant les centres *clairs* ou *germinatifs*).

Deux processus inverses, l'un d'édification, l'autre de destruction, marchent de front et se poursuivront, dès lors, dans le ganglion dont ils changeront l'aspect et la configuration générale. Dans les centres *clairs* (cytoplasma commun), une prolifération cellulaire des plus actives fournira constamment de nouvelles masses cellulaires; à la périphérie de ces centres, le protoplasma se différencie en réticulum chromophile et en hyaloplasma. C'est ainsi que se produisent les formations connues sous le nom de *nodules* ou *follicules lymphatiques*. Chacun de ces follicules est formé d'un centre *clair* ou *germinatif* (cytoplasma commun) et d'une *coque périphérique* (tissu réticulé plein).

A côté de ces processus d'édification cellulaire, il se passe

d'autres phénomènes qu'on peut désigner sous le nom de phénomènes de destruction ou mieux de fonte et de transformation protoplasmiques. En effet, dans l'intervalle des nodules lymphatiques et surtout sur la face qui correspond au hile de l'organe, l'hyaloplasma du tissu plein disparaît par liquéfaction. Il en résulte la formation d'espaces vides, cloisonnés encore par les restes protoplasmiques qui persistent autour des noyaux et constituent un réseau cellulaire à prolongements anastomosés. Tel est le processus de la *cavernisation* qui se réduit en somme à la transformation du tissu réticulé plein en tissu réticulé à mailles vides. Ce processus met le sinus périphérique en communication avec les parties centrales du ganglion et il étend d'autant le champ des voies lymphatiques. Par suite de la disparition de l'hyaloplasma, certains filaments chromophiles sont également atteints par le phénomène de liquéfaction, de sorte que le noyau et le restant du corps protoplasmique perdent toute connexion avec le complexus cellulaire; ils deviennent libres pour donner naissance à un *globule blanc*. Ce n'est pas tout : dans le ganglion embryonnaire, on assiste déjà à des phénomènes de transformation cellulaire qui aboutissent à la genèse d'*hématies* (V. plus loin) et qui expliquent la présence de globules rouges à noyau et sans noyau dans les sinus du tissu ganglionnaire.

En un mot, le ganglion jeune est composé de tissu conjonctif qui se trouve à trois stades d'évolution différente. On y observe des *amas* ou *nodules* (follicules) dont la portion centrale est à l'état de cytoplasma commun à nombreux noyaux (*tissu conjonctif primordial* ou *centre germinatif*) et dont la périphérie est au stade de tissu réticulé à mailles pleines d'hyaloplasma. Sur le pourtour de ces follicules, l'hyaloplasma subit la fonte. De cette fonte résulte le tissu réticulé à mailles vides. C'est ainsi que prend naissance le réseau cellulaire séparé par des espaces *caverneux*.

B. *Structure du ganglion adulte.* — Le ganglion *adulte* a partout la même structure fondamentale; les différences ne portent que sur la charpente. Chez le cobaye, c'est un *sinus périphérique entourant presque partout une couronne de nodules lymphatiques*. Par places, les nodules lymphatiques confinent directement à la capsule. De la

face interne des nodules partent des prolongements de tissu réticulé (*cordons médullaires*) qui se dirigent vers le hile et s'y anastomosent. Ils sont séparés, et reliés les uns aux autres, par du tissu réticulé à mailles vides (*sinus caverneux* ou *centraux*).

Au point de vue de l'évolution ou de la différenciation du tissu réticulé, on notera quelques différences.

Au début, le tissu réticulé se compose de cellules à prolongements *protoplasmiques* anastomosés entre eux. Ces prolongements protoplasmiques sont formés par des fils chromophiles entourés d'un manchon d'hyaloplasma. Plus tard, les fils chromophiles se transforment en substance *élastique* : telle est l'origine du réseau élastique qui atteint, dans les ganglions du cobaye, un développement si considérable.

Chez les *autres mammifères* (lapin, chien, chat, cheval, mouton, porc, homme), les nodules ou follicules et les cordons médullaires offrent la même structure que chez le cobaye, et l'évolution du tissu conjonctif est identique en ce qui concerne le développement des sinus et des éléments libres. La seule différence consiste dans l'apparition de *cloisons conjonctives* qui *semblent* partir de la capsule périphérique, et traversent le ganglion en tous sens.

Il est important de bien saisir le mode de développement de ces cloisons conjonctives, parce que les classiques regardent ces cloisons comme l'origine des prolongements ou fibrilles protoplasmiques du réticulum. Les choses se passent tout autrement. Au lieu de cloisons, on observe, sur les jeunes animaux, des traînées de tissu conjonctif, identiques au tissu des nodules ; mais, loin de subir la fonte, l'hyaloplasma se condense et prend l'aspect de fibrilles parallèles et onduleuses (*fibrilles conjonctives* ou *collagènes*). Les cellules qui limitent immédiatement la capsule ou les cloisons subissent une évolution différente : la région du corps cellulaire qui confine à la cloison élabore des fibrilles conjonctives ; la partie du protoplasma qui regarde le sinus perd, par fonte, son hyaloplasma, tandis que persistent son protoplasma et ses prolongements chromophiles. C'est ce protoplasma, libre du côté du sinus, qui se laisse imprégner par le nitrate d'argent et figure un endothélium.

En résumé, les ganglions lymphatiques des mammifères sont

formés d'un tissu conjonctif qui se trouve à des stades d'évolution variables selon les points considérés : 1° dans *la capsule et les cloisons*, on trouve des faisceaux de fibrilles collagènes ; 2° dans *les cordons médullaires et les travées interfolliculaires*, on observe du *tissu réticulé* à mailles en parties pleines, en parties vides ; 3° dans *les sinus périphériques et caverneux*, il existe du tissu réticulé *à mailles vides ; 4°* dans *les portions centrales des follicules*, c'est du *tissu conjonctif primordial* (cytoplasma commun à nombreux noyaux).

C) *Fonctions des ganglions lymphatiques.* — Aux yeux des classiques, le ganglion lymphatique ne serait qu'une sorte de lacis spongieux dont les mailles seraient remplies de *cellules libres* ou *globules blancs.* Du degré de tassement des globules blancs dépendrait la conformation différente des parties du ganglion. L'origine des globules blancs serait tout autre que celle de la charpente ; les leucocytes se rendraient dans le ganglion pour y trouver un refuge favorable à leur multiplication. De plus, les ganglions ne fourniraient que des *globules blancs* qu'emportent les lymphatiques efférents.

Depuis 1896, mes observations m'ont porté à considérer le globule blanc comme un reste cellulaire, devenu libre par la perte d'une portion de son protoplasma (Voir n° 84). L'étude embryologique et histologique des ganglions m'a confirmé dans cette opinion. De plus, j'ai noté, dans la plupart de mes préparations, en plein sinus caverneux et périphérique, la présence de nombreuses hématies.

Pour vérifier le bien-fondé de mes observations, j'eus recours à l'expérimentation.

Afin de retenir et d'accumuler dans les tissus du ganglion les produits et les éléments élaborés par cet organe, je pratiquai sur l'animal vivant, sans chloroformisation, la ligature du tronc efférent, à plusieurs centimètres en aval du ganglion. J'expérimentai sur la région cervicale du chien, du lapin ou du cobaye où il est facile de lier *les troncs lymphatiques cervicaux*, profonds et superficiels. Peu de temps après la ligature, les ganglions deviennent roses ou rouges ; en les sectionnant, on voit que, dans toute

leur étendue, ils sont gorgés de lymphe, de leucocytes et d'hématies. A l'aide d'une technique convenable, on s'assure que la présence des hématies, dans les sinus périphérique et caverneux, n'est due ni à la congestion des vaisseaux sanguins du ganglion, ni à la rupture des capillaires sanguins, ni à la diapédèse des globules rouges.

L'étude des coupes sériées permet de suivre toutes les phases par lesquelles passent certains éléments pour se transformer soit en leucocytes, soit en hématies. En comparant, sur les animaux *normaux*, les ganglions du côté ligaturé et du côté sain, on vérifie aisément ce fait que le globule blanc ou lymphocyte prend naissance par fonte progressive d'une partie du protoplasma des éléments cellulaires réunis en tissu : le *globule blanc est une cellule incomplète ou tronquée.*

Quant à l'*hématie* sans noyau, elle se produit par fonte totale du corps cellulaire et par dégénérescence hémoglobique du noyau cellulaire lui-même. Si l'on emploie une technique appropriée, il est facile de suivre, sur les coupes sériées, toutes les phases de la fonte protoplasmique et de la dégénérescence nucléaire qui président à la formation du plasma et à la genèse des hématies. Dans les cellules encore réunies en tissu, on assiste à la liquéfaction de l'hyaloplasma et à la transformation de la chromatine nucléaire en hémoglobine. Alors que les éléments producteurs sont encore en place, on voit que l'hématie sans noyau provient du seul noyau. L'hématie sans noyau n'a donc point la valeur d'une cellule ; elle correspond au noyau transformé d'une cellule.

En variant les conditions de nutrition de l'animal, on peut faire produire au ganglion des leucocytes et des hématies de forme et de valeur cellulaires toutes différentes. Cette conclusion résulte de l'emploi des *saignées méthodiques :* je fis subir aux animaux des spoliations sanguines telles que, dans l'espace de vingt-quatre ou quarante-huit heures, les animaux perdirent une quantité de sang équivalente à la masse initiale. Je plaçai ainsi tous les animaux dans les mêmes conditions physiologiques et je les sacrifiai ensuite à des périodes plus ou moins éloignées de la dernière saignée. La ligature du tronc efférent me permit toujours d'isoler les

éléments produits par le ganglion et d'éliminer les éléments étrangers.

Après les spoliations sanguines, le tissu du ganglion élabore, outre les lymphocytes, des leucocytes à *gros corps cellulaire*, des leucocytes à noyau troué, des leucocytes *polymorphes*, etc. En un mot, en modifiant, par la saignée, la circulation lymphatique et les conditions de nutrition générale, on détermine dans un seul et même organe la formation de toutes les variétés de leucocytes. A l'état normal, le protoplasma du tissu subit la fonte avant que le noyau ne se modifie et l'élément libre prend la constitution d'un *lymphocyte;* après les saignées copieuses, le noyau change de forme ou se fragmente avant que le corps cellulaire ne se soit détaché du complexus général, et, quand il devient libre, il possède encore un corps cellulaire assez volumineux (gros leucocytes et leucocytes à noyau polymorphe).

Les *saignées* méthodiques ont une influence non moins manifeste sur la dégénérescence hémoglobique du tissu du ganglion. En produisant une anémie intense, on voit se former et apparaître dans le ganglion toutes les formes d'hématies qu'on observe chez les divers vertébrés : le protoplasma de certaines cellules, encore réunies en tissu, se transforme en hémoglobine ; si cet élément à corps hémoglobique et à noyau encore chromatique, se détache du complexus, il est l'analogue d'un globule rouge d'ovipare ou d'embryon de mammifère. C'est là une cellule à corps cellulaire hémoglobique et à noyau chromatique. Cette cellule correspond aux mégaloblastes et aux gigantoblastes des pathologistes.

Si le protoplasma de la cellule originelle disparaît par fonte, sans que le noyau n'ait pas encore subi la transformation hémoglobique dans toute sa masse, on a des petites hématies contenant encore un ou deux grains chromatiques. De telles hématies correspondent aux normoblastes des auteurs.

Enfin on observe, dans les ganglions, après les saignées, des hématies déformées (*poïkilocytes*); elles sont nombreuses, parce que les déperditions sanguines, suivies d'une alimentation abondante, ont pour effet d'amener, dans le tissu du ganglion, la formation de noyaux volumineux, irréguliers, riches en nucléoplasma. En

subissant la transformation hémoglobique et en devenant libres, ces noyaux donnent naissance aux hématies déformées.

Enfin, pour ce qui est des *hématies naines*, ce sont, à mon avis, des fragments d'hémoglobine provenant de la désagrégation rapide du corps cellulaire ou du noyau devenus hémoglobiques.

Après avoir étudié l'histogenèse de ces éléments sur les coupes du ganglion, j'ai contrôlé leur présence et suivi leurs transformations en examinant la lymphe du vaisseau efférent. Voici comment j'ai procédé :

A une certaine distance du ganglion j'ai posé une ligature sur le vaisseau efférent et j'y ai laissé séjourner la lymphe, un temps variable, sur l'animal vivant. Après l'extirpation du tronc lymphatique entre deux ligatures, j'ai étudié son contenu avec la même technique que le ganglion lui-même. Dans ces conditions, il est aisé de s'assurer que les *noyaux* des lymphocytes continuent, dans la lymphe, à se transformer en hématies sans noyau.

Des objections ne tardèrent pas à être émises sur la valeur des procédés que j'employais : on me dit, en particulier, que la ligature du vaisseau efférent avait pour effet d'entraîner l'altération des capillaires sanguins du ganglion et de provoquer une diapédèse locale d'hématies.

Je songeai alors à déterminer les circonstances dans lesquelles on observe, en dehors de toute atteinte opératoire, l'absence des hématies ou leur stase dans les sinus du ganglion. En examinant comparativement les ganglions du cobaye, du rat, du chien, j'ai trouvé que les ganglions à *situation périphérique* sont de teinte rouge et contiennent des hématies dans leurs voies lymphatiques ; les ganglions *centraux*, au contraire, sont gris et renferment peu ou point d'hématies dans leur sinus. Le *chat* jeune et bien nourri a tous ses ganglions périphériques et centraux, gorgés d'hématies.

Comment interpréter ces faits ? Convient-il d'admettre, avec nombre d'auteurs, deux sortes de ganglions, les uns leucopoiétiques ou producteurs de globules blancs, les autres hémopoiétiques ou hémolymphatiques, c'est-à-dire formateurs d'hématies ? Ou bien, les ganglions ordinaires se remplissent-ils d'*hématies* quand les conditions de la circulation lymphatique se modifient ?

Je commençai par m'assurer de la structure identique des ganglions *gris* et des ganglions *rouges* chez un même animal. D'autre part, je constatai que les ganglions *rouges* sont identiques aux ganglions ordinaires dont on a lié le vaisseau efférent.

Ces diverses observations me donnèrent la pensée de modifier les conditions naturelles de l'animal dans l'espoir de transformer un seul et même ganglion, soit en une glande *rouge*, soit en une glande grise. J'eus recours aux *saignées* et à l'*abstinence* (131 et 132).

En soumettant les animaux aux pertes sanguines et à l'abstinence, on observe des ganglions gris pendant les premiers temps de l'expérimentation, mais, plus tard, quand la température générale a baissé, tous les ganglions prennent une teinte *rouge*.

Par l'examen microscopique de ces ganglions *rouges*, on s'assure des modifications profondes que l'abstinence a produites dans les tissus de l'organe. Au lieu de trouver dans les nodules et les cordons médullaires un complexus cellulaire, c'est-à-dire des éléments réunis en un tissu plein et continu, on a sous les yeux une charpente réticulée dont les mailles sont remplies d'éléments libres (leucocytes et hématies). L'abstinence a eu pour effet de hâter et d'étendre et la fonte protoplasmique, et la dégénérescence hémoglobique.

Mais la stase des hématies dans les ganglions varie selon les conditions de la circulation sanguine et lymphatique. Sur les animaux bien nourris et à pression artérielle notable (chat), le courant lymphatique est faible ; d'où le séjour prolongé et la stagnation des hématies dans les voies lymphatiques dos ganglions qui les ont élaborées. Sur le cobaye à pression artérielle faible, les ganglions *centraux* sont balayés constamment par un fort courant lymphatique ; d'où leur couleur grise et l'absence d'hématies dans leur sinus. Les ganglions périphériques, au contraire, reçoivent des vaisseaux lymphatiques de nombre restreint et de petit calibre ; ils sont traversés par un courant faible et les hématies qui y sont élaborées y séjournent plus longtemps et leur communiquent une teinte rouge.

Si l'on fait baisser la pression artériello par l'abstinence et les émissions sanguines, le premier résultat de l'expérience se traduit

par l'augmentation du courant lymphatique et par la déplétion des sinus des ganglions. Une fois les hématies disparues, les ganglions prennent une teinte pâle ou grise.

Si l'on conserve l'animal jusqu'à la période avancée ou algide de l'abstinence, les conditions changent : les vaisseaux lymphatiques ne contiennent plus que des traces de lymphe, ce qui prouve que le courant lymphatique est devenu faible ou nul. Quant au tissu des *ganglions*, il continue à subir la transformation hémoglobique mais cette transformation se fait sur une échelle beaucoup plus vaste. Pour ces diverses raisons, le ganglion se remplit d'hématies et prend une teinte rouge.

En un mot, ~~tous les~~ ganglions lymphatiques possèdent la même ~~structure~~ et les mêmes fonctions; ce sont des glandes hémolymphatiques qui fabriquent et de la lymphe et des hématies. Mais, suivant les circonstances locales ou générales où se trouve placé le ganglion, les voies lymphatiques du ganglion sont tantôt gorgées, tantôt dépourvues d'hématies. La plus ou moins grande pression du courant lymphatique détermine ces différences d'aspect. Il suffit de modifier la pression sanguine pour convertir le même organe soit en ganglions *pâles* ou *gris*, soit en glandes hémolymphatiques de teinte *rouge*.

Les ganglions *humains*, normaux et fixés frais (133), montrent la même structure que les ganglions des animaux : les nodules sont formés d'un cytoplasma commun et les portions périnodulaires d'un réseau cellulaire plein ou à mailles vides. Les sinus périphériques et centraux contiennent, outre les leucocytes, de nombreuses hématies.

Les ganglions d'*adultes*, morts de maladies chroniques, sont dans le même état que les ganglions des animaux soumis au jeûne : le tissu protoplasmique a disparu en tant que complexus cellulaire et, à sa place, se trouvent des amas de leucocytes et des hématies sans noyau et à noyau.

Quand, à l'aide d'un vésicatoire ou de l'ammoniaque, on produit l'irritation de la peau ou d'une muqueuse, les ganglions correspondants se tuméfient (134). Le microscope montre une série de modifications dans le tissu du ganglion : le protoplasma des éléments cellulaires est gonflé, et, sur de larges étendues, il s'est

détruit. Cette liquéfaction peut même aboutir à la formation de petites cavités remplies d'éléments libres ou globules blancs. Les phénomènes qui préparent cette mise en liberté des restes cellulaires ne portent pas seulement sur le corps cellulaire; le noyau des cellules encore réunies en tissu se montre tantôt vésiculeux, tantôt polynucléé ou fragmenté, tantôt réfractaire aux colorants.

Sur d'autres points, le protoplasma subit la transformation hémoglobique, de sorte que des territoires étendus semblent devenus tout entiers hémoglobiques et présentent des hématies à formes variées.

Comme la cellule épithéliale, le protoplasma du tissu plein du ganglion répond à l'irritation que provoquent les principes inflammatoires amenés par les lymphatiques afférents : il tend à se gonfler. Mais cette tuméfaction n'est pas due à une multiplication cellulaire ni à une hypertrophie véritable; elle n'est nullement le résultat d'une suractivité nutritive. Elle est fonction de l'hydratation et elle devient le point de départ d'une désassimilation démesurée, suivie de la dégénérescence du tissu. L'irritation ne change pas le mode d'évolution des tissus du ganglion; elle ne fait qu'en précipiter la marche et que modifier la forme des produits élaborés par le ganglion. Le ganglion irrité se transforme en éléments libres, parmi lesquels on distingue des leucocytes mononucléaires à corps cellulaire volumineux, des leucocytes polynucléaires, des éléments hémoglobiques de forme variée. Tous ces éléments sont très différents des éléments qu'on observe à l'état normal (*hematies lymphocytes*) dans le ganglion.

β. Ganglions lymphatiques des oiseaux

Les résultats auxquels je suis arrivé sur la structure et les fonctions des ganglions des mammifères parurent être en contradiction avec les notions qu'on possédait sur la constitution des ganglions de l'Oie. D'après les auteurs, ces organes seraient formés d'une trame conjonctive ou collagène et de globules blancs; leurs sinus ne seraient jamais cloisonnés par un réticulum. Cette considération me porta à étudier ces organes sur l'Oie.

J'eus également la bonne fortune de découvrir les ganglions lymphatiques du **canard** : on sait que ces ganglions ont été niés par Magendie chez cet animal. J'ai trouvé ces ganglions près du nerf pneumogastrique et près de la portion terminale de la veine jugulaire. J'ai pu les observer aux divers stades de leur développement.

135. — **Structure et fonctions des ganglions lymphatiques des Oiseaux** (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 340).

136. — **Parallèle des ganglions lymphatiques des Mammifères et des Oiseaux**, avec 5 figures dans le texte (*C. R. de l'Association des Anatomistes*, 4e Session 1902).

Sur les coupes, le ganglion de l'oiseau se présente avec un aspect bien différent de celui que présentent les ganglions de mammifères : les nodules ou follicules lymphatiques sont répartis, chez l'oiseau, dans toute l'étendue de l'organe, au centre comme à la périphérie. Ces nodules sont reliés entre eux par des cordons interfolliculaires anastomosés.

Sur les canards âgés de quelques semaines, la plus grande partie du ganglion est formée d'une masse pleine et continue. Plus tard, cette masse pleine devient spongieuse, à la suite d'un processus analogue à celui que j'ai décrit chez les mammifères : le protoplasma subit la fonte ou la transformation hémoglobique, de sorte que des leucocytes et des hématies sont mis en liberté.

La masse compacte du ganglion de l'oiseau jeune est constituée par un protoplasma commun, à nombreux noyaux. Plus tard, à la périphérie des nodules, le protoplasma se différencie en réticulum chromophile et en hyaloplasma. Outre les leucocytes qui prennent naissance dans ce tissu par liquéfaction de portions protoplasmiques et mise en liberté des restes cellulaires, de nombreuses hématies nucléées s'élaborent dans le ganglion et il est facile de suivre toutes les phases de leur développement : le protoplasma de certains éléments, réunis en tissu, se convertit en hémoglobine pendant qu'il est encore continu aux éléments voisins; puis, on voit apparaître un interligne clair autour de la portion de protoplasma chargée d'hémoglobine, de sorte que l'hématie finit par devenir libre dans l'alvéole creusé en plein protoplasma.

Grâce à ces phénomènes de fonte et de transformation protoplasmiques, certaines parties pleines et compactes se convertissent en tissu spongieux, c'est-à-dire en un réseau cellulaire dont les mailles sont vides ou contiennent des leucocytes et des hématies. Mais il persiste, pendant longtemps, entre les cordons qui forment le réseau cellulaire, de fines trabécules protoplasmiques, chromophiles, qui relient les cellules des cordons voisins.

En résumé, les masses compactes du ganglion de l'oiseau sont constituées, comme chez les mammifères, par du protoplasma commun à nombreux noyaux. Sur certains points, ce protoplasma se différenciera en réticulum chromophile et en hyaloplasma. Quand l'hyaloplasma disparaît par fonte, le réticulum chromophile persiste quelque temps : ce tissu réticulé ou adénoïde cloisonne les sinus. Quand les prolongements chromophiles s'atrophient, les cavités ou sinus sont largement ouverts et non plus cloisonnés. Pendant cette transformation de l'organe plein en tissu spongieux, de nombreux leucocytes deviennent libres; d'autres éléments subissent la dégénérescence hémoglobique et se convertissent en hématies qu'entraîne le courant lymphatique.

Si ce n'est dans la paroi des gros vaisseaux ou dans la capsule, je n'ai jamais pu observer, dans les ganglions des oiseaux, ni fibres conjonctives (collagènes) ni fibres élastiques. Le tissu des ganglions ne dépasse donc pas, chez l'oiseau, les stades de tissu conjonctif primordial (protoplasma commun) et de tissu à réticulum chromophile.

Voici en quelles propositions je puis formuler les conclusions générales auxquelles me conduisent mes recherches sur les ganglions des mammifères et des oiseaux.

Dans tous ces organes se trouvent des amas de tissu conjonctif primordial ou de cytoplasma commun à nombreux noyaux (centre des nodules ou follicules clos). En même temps que ce tissu continue de proliférer au centre du follicule, sa portion périphérique se transforme en tissu à réticulum chromophile et à mailles remplies d'hyaloplasma. L'hyaloplasma subit la fonte, d'où la formation de vides ou sinus, entre lesquels s'étendent des traînées de tissu réticulé (cordons interfolliculaires et médullaires).

Ce n'est qu'à la surface du ganglion et sur des étendues variables

dans son intérieur, que le tissu élabore des fibrilles conjonctives ou un réticulum élastique. La charpente collagène ou élastique n'est pas constante chez tous les animaux; quand elle existe, elle atteint un degré de développement variable d'un animal à l'autre.

Au point de vue fonctionnel, au contraire, les ganglions fournissent partout les mêmes produits : du plasma, des leucocytes et des hématies.

REVUES GÉNÉRALES

137. — **Derme et épiderme; leurs relations génétiques** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1899, p. 675).

Je rappelle, dans une revue générale, mes diverses observations relatives à la transformation des cellules épithéliales en tissu conjonctif : 1° *amygdales;* 2° *plaques de Peyer;* 3° *follicules* de la muqueuse glando-préputiale du chien ; 4° *papilles dermiques* de la même muqueuse. Pour ces divers organes, les éléments du derme sont des descendants modifiés des cellules épithéliales qui, de la surface, évoluent vers la profondeur. Je rapproche de ces faits histogénétiques les récentes expériences de J. LOEB; après avoir pratiqué des *greffes cutanées*, cet auteur examina les tissus au bout d'un temps variable et montra que l'épithélium du lambeau *greffé* continue non seulement à vivre et à proliférer, mais que les cellules épithéliales de la surface profonde se transforment en éléments du tissu conjonctif.

138. — **Similitude des processus histogénétiques chez l'embryon et l'adulte** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1900, p. 358).

Les germes des tissus de substance conjonctive apparaissent chez l'embryon sous une forme identique aux ébauches conjonctives qui se produisent après la naissance et qui se développent chez l'adulte. Que ces ébauches soient d'origine épithéliale (amygdales, plaques de Peyer, follicules et papilles dermiques), ou de provenance mésodermique (tendons, cartilage, organes élastiques, cavités séreuses ou articulaires, ganglions lymphatiques), elles débutent constamment à l'état d'un cytoplasma commun et à nombreux noyaux. La différenciation du protoplasma et l'évolution des éléments se poursuivent ensuite dans un sens qui varie, selon la région, selon le milieu où se trouve placé l'organe. C'est ainsi que nous voyons le même cytoplasma commun et à nombreux noyaux

produire tantôt des segments *solides* (cartilages et os) alternant avec des *cavités* (articulaires), tantôt des tissus *résistants* (tendons) et *élastiques* (derme), tantôt encore des organes dont les éléments se liquéfient ou se transforment en leucocytes ou hématies (cavités articulaires ou séreuses, follicules clos ou ganglions lymphatiques).

Les recherches que j'ai faites, depuis deux ans, sur les *ganglions lymphatiques* (122 à 136) et sur l'*ébauche squelettogène* (86 à 88) donnent aux considérations que je viens de résumer une portée bien plus générale. Malgré leur constitution et leurs fonctions définitives si dissemblables, les organes conjonctifs possèdent au début une forme protoplasmique identique (cytoplasma commun et à nombreux noyaux). Quels sont les facteurs qui déterminent la fluidification ou le développement de tissus résistants et durs aux dépens d'une ébauche identique à elle-même? Pour nombre de ces formations, l'*hérédité* paraît seule en cause; mais il est non moins manifeste que le *milieu* où l'ébauche a pris naissance, les influences mécaniques, telles que les pressions et les tractions, exercent une influence décisive sur le mode d'évolution du protoplasma. J'invoque à cet égard les résultats expérimentaux qui corroborent singulièrement les conclusions dues à l'observation des phénomènes normaux. Il suffit de modifier les conditions générales de l'organisme ou simplement le *milieu nutritif* de la région, pour assister à une transformation des actes intimes de l'assimilation et de la désassimilation. Pour ne parler que des éléments morphologiques (leucocytes et hématies), nous les voyons, dans ces circonstances, se développer différemment et prendre une forme et une valeur cellulaires tout autres qu'à l'état normal.

139. — **Note de technique sur les injections naturelles** (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1894, p. 336).

TRAVAUX DE VULGARISATION. — LIVRES DIDACTIQUES. — COLLABORATIONS DIVERSES

140. — **Anatomie et physiologie animales**, 2e édition (1896).

141. — **Manuel de technique microscopique de Böhm et Oppel**, traduit de l'allemand par E. de Rouville. Analyse de la 1re édition (*Ibid.*, 1894, p. 141) et analyse de la 2e édition (*Ibid.*, 1897, p. 304).

142. — **La moelle épinière et l'encéphale de M. Debierre** (*Ibid.*, p. 248).

143. — **L'embryologie comparée par Roule** (*Ibid.*, 1895, p. 219).

144. — **Real-Lexikon der medicinischen Propädeutik**, tome I (*Ibid.*, 1894, p. 331), tome II (*Ibid.*, 1896) et tome III (*Ibid.*, 1900, p. 134).

145. — **Anatomie des centres nerveux de M. Déjerine et Mme Déjerine** (*Ibid.*, 1896, p. 383).

146. — **Cellule et biologie** (*Ibid.*, 1896, p. 470).

Dans une *revue générale*, j'ai tâché de montrer que l'homme s'est de tout temps préoccupé de trouver l'explication des phénomènes naturels dont il est le spectateur. A toutes les époques, on constate deux tendances pour atteindre ce but : les uns se bornent à étudier la nature, à colliger les faits positifs et en tirer des conclusions, tout en signalant les lacunes nombreuses qu'elles comportent; d'autres prétendent aller plus loin : outre les rapports exacts que nous pouvons établir entre les faits connus, ils voudraient évoquer les lois qui président, à l'origine, à l'évolution des êtres et celles qui enchaînent les phénomènes naturels.

A l'appui de ces considérations, je fais un compte rendu de deux publications qui semblent l'expression actuelle de chacune de ces tendances. Ce sont : 1° *la Structure du protoplasma* et *les Théories sur les grands problèmes de biologie générale*, par Y. Delage;

2° *Leçons sur la morphologie et la reproduction de la cellule*, par F. Henneguy.

147. — **Traité de zoologie concrète par MM. Delage et Hérouard** (*Ibid.*, 1897, p. 303 et *Ibid.*, 1898, p. 264).

148. — **Anatomia normal da la medula espinal humana de Pelaez** (*Ibid.*, 1897, p. 304).

149 — **Anatomischar Atlas für Studirende und Aerzte de Toldt et Aloïs dalla Roea** (*Ibid.*, 1897, p. 523).

150. — **Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte**, publiés par Merckel et Bonnet (*Ibid.*, 1898, p. 262).

151. — **Anatomie des Menschen für Studirenda und Aerzte de Relnke** (*Ibid.*, 1898, p. 264).

152. — **Traité d'histologie pratique par J. Renaut** (*Ibid.*, 1899, p. 382).

153. — **Note sur la structure du noyau et la division amitosique des cellules nerveuses du cobaye adulte, par Perrin de la Touche et Dide** (*Ibid.*, 1901, p. 704).

154. — **Les Viscères de la grenouille, par E. Gaupp** (*Ibid*, 1902, p. 469).

Dans le **Dictionnaire de Physiologie** du professeur Charles Richet, les articles :

155. — **Allantoïde.**

156. — **Amnios.**

157. — **Bichat.**

158. — **Cellule.**

159. — **Chromatolyse.**

160. — **Éjaculation.**

170. — **Érection.**

171. — **Fécondation.**

172. — En collaboration avec M. Branca, **Premier Congrès annuel de l'Association des Anatomistes** (*Revue scientifique*, 11 février 1899, p. 174).

TABLE DES MATIÈRES

SECTION IV